

# Rift Valley 熱 Virus によるマウス病変の 組織発生に関する実験的研究

## 第5篇 全篇の考按並びに結論

駒 木 嗣 雄

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

### Experimental Studies on the Histogenesis of Pathological Changes Caused with Virus of Rift Valley Fever in Mice V. Discussion and Conclusions

By

TSUGUO KOMAKI

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine  
(Directed by Prof. K. SHIMPO & Prof. T. ONOJIMA)

Rift Valley 熱は南アフリカの Rift Valley 地方の羊に見られる伝染性疾患で人体を始め他の各種動物をも侵すものである。この病理学的記載は Daubney, Hudson & Garuham<sup>1)</sup>, Findlay<sup>2)</sup>, Francis & McGill<sup>3)</sup> 等による詳細な研究発表がある。マウスに関する研究は Francis & McGill 及び Findlay が詳細に発表している。極く最近には傳研の宮崎<sup>4)</sup>, 大島等<sup>5)</sup> が組織化学を中心としてマウスについて論じている程度である。

本症の最も特徴ある変化は肝に見られる。この変化を肉眼的所見によつて赤色肝, 顆粒肝及び白色肝に分類してみた。これ等は Findlay の記載にもみられるが, 氏によると赤色肝に当るものは 90% を示すと記載があるだけで顆粒肝, 白色肝についての詳細な百分率はなされていない。著者の実験においても赤色肝は圧倒的に多く, 本症肝病変の基盤をなすと考えられるものであるが, なお顆粒肝の 19% 白色肝の約 8% の存在することはマウスにおける本症の組織発生の複雑な機構を示唆

するものである。

次に肝の組織学的所見を文献によつてみると Daubney 等の仔羊, 山羊及び Findlay のマウスの肝の所見は, 著者の研究成績とほとんど一致する。しかし核封入体については疑義がある。Daubney 等及び Findlay によれば Cowdry & Kitchen<sup>6)</sup> のいう黄熱の場合にみられるような核封入体を Daubney は羊について, Findlay<sup>7)</sup> は山羊, 猿, マウス, ラッテ, 野鼠, 木鼠, リス, ゴールデンハムスター等の本症に感受性をもつ沢山の小動物の肝細胞核内に好酸性物質として認めている。また大島も同様に好酸性の核内封入体を証明し得るといつている。

著者の実験において発症期の核変化に際して粗大化したクロマチンは, 核膜壁に附着して核の中央部に淡明な空隙を残すことがある。そして時にこの部分が Eosin に淡赤染してみえるが, 精見すると染色は不平等でなかにもややした淡紫染または赤色を帯びた物質を認めることがある。こ

1) Daubney, Hudson & Garuham: J. Path. Bact. 34, 545 (1931).

2) Findlay: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. 25, 229~265 (1932).

3) Francis & McGill: J. Exp. Med. 62, 433 (1935).

4) 宮崎・大島: 日病会誌 38, 42 (昭25).

5) 大島: 日病会誌 41, 328 (昭27).

6) Cowdry & Kitchen: Am. J. Hyg. 11, 227 (1930).

7) Findlay: Brit. J. Exp. Path. 14, 207 (1933).

のものは嗜塩基性を失なつたクロマチン破片あるいは核仁の崩壊産物とみられるもので、かかるものを封入体と看做すことに同意しかねる。大島はこのいわゆる核封入体は Pyronin 染色, Feulgen 反応ともに陰性で特徴ある染色性を示さないという。

Rift Valley 熱 Virus は限外濾過法による大きさは  $23 \sim 35 \text{ m}\mu$  で、Virus のなかでも小型に属するものである。接種部位の如何にかかわらず感染が成立し、特徴あることは濃度の如何にかかわらずマウスでは感染が成立すれば発症して  $36 \sim 72$  時間以内には必ず死亡して肝に特有な病変を生ずる。そして発症しないものは病変はもとより免疫も成立しないといわれている。

第1篇で述べたように発症死亡したマウス肝は肉眼的所見によつて赤色肝、顆粒肝及び白色肝の3型に分類される。この中で赤色肝は最も多い型で、これが Rift valley 熱 Virus の基本的感染像と思われるものである。以下にこれ等各型の発生機轉について考察を加えたい。

Virus 感染をうけた肝細胞の究極の変化は壊死である。一般病理学では壊死を細胞蛋白質の凝固する凝固性壊死と、軟化融解する融解性壊死に分けている。Virus 感染にみられる細胞壊死は矢張り大体この2種に分けられ牛痘 Virus 及び Ectromelia 等による肝壊死は前者に属する。Rift Valley 熱 Virus によるものは原形質内に多数の硝子様類似の物質を形成し、一見凝固性に属する様に見えるが、一部では原形質は消失して融解したように見えるものがある。この硝子様に見える物質は Hotchkiss 染色陰性でいわゆる硝子滴でわない。肝細胞の崩壊が強いと硝子様化した原形質の内容は細胞の崩壊と共に放出されて周囲に散乱し、甚だしき場合は血管腔内にも見出されることがある。このような細胞壊死の発生過程は Phage の感染をうけた細菌体が突如として崩壊し内容の溶出するいわゆる Burst 現象と類似している。

肝細胞の急激な壊死脱落が起ると当然 Sinusoid を形成する洞様毛細血管は受動的に拡張することになる。これと類似の関係はウィールス性肝炎にも見られる<sup>8)</sup>。近年、従来いわれた毛細血管周囲のリンパ腔 (Disse 腔) は無く、且つ毛細血管の内皮が部分的に不完全で、血管は少量の結合質を介して肝細胞に直接接觸するといわれる<sup>9)</sup>。これが正しいとすれば拡張した Sinusoid は容易に破綻して出血を

起す可能性が起る。殊に血管自体が Virus の障害をうけることによつて容易にその破壊が惹起されるであろう。要するに赤色肝の成立は肝細胞の変性壊死脱落と Sinusoid を構成する毛細血管の拡張、破綻の2因子の相乗によつて規定されると解すべきである。

白色肝では肝細胞壊死は起るが破壊は弱く、Sinusoid は壓迫されて貧血状を呈する。そしてこの型では散在性に粟粒大の一見膿瘍状の限局性壊死巣が多く見られ壊死に陥ちいつた肝細胞は、輪廓は保持せられて多くの硝子様物質を含んでいる。また毛細血管の変化が赤色肝より弱いことも一因子をなすものであろう。顆粒肝はこの中間にあるものと解される。

その他の臓器では脳は極くまれに実質内血管の拡張が見られる程度である。しかしながら肺における病変は、著者の実験では、田部<sup>10)</sup>のいわゆる胞隔性肺炎の所見であり、このことは日本脳炎、第4性病、エクトロメリヤ、牛痘等の非向肺性 Virus においても認められることは我教室の業績にも明かである。このような胞隔性肺炎と思われる同じ所見を Thomas Francis 等はフエレットについて記載している。

心及び腎における病変は Findlay の記載にもある如くマウスでは軽度の充血程度であるが、他の感受性動物例えば仔羊、山羊では腎の尿管細胞に変性壊死を認めているし、猿においては小滴性の脂肪変性を集合細尿管に認めている。著者の実験ではマウスの腎には脂肪変性は認められなかつた。

脾については Findlay によれば仔羊では被膜下出血を認める程度でマウスの場合には著明の病変を認めておらず、せいぜい脾に浸潤した好中球の壊死像を見ると記載されている。

著者は脾髄細胞の核濃縮を認めたが、Daubney 等も仔羊及び山羊で同様の所見を確めている。ただ著者の認めたマウスの脾髄における充血は Findlay の記載にもない。リンパ節については Daubney 及び Findlay 等は腸間膜リンパ節の皮質の出血をあげているが、著者の場合は極く軽度の充血及び少数のリンパ球の核濃縮像がみられた。このように Rift Valley 熱 Virus では肝以外の諸臓器の病変は著明でないといえよう。

以上の考按は Virus 接種後の発症死亡例についてなされたものであるが、特に肝における病変が Virus 接種後の時間の経過とともにどのように變

8) Thaler: Schweiz. Z. Path. Bact. 16, 129 (1953).

9) 石澤: 組織学提要 2 (昭 26).

10) 田部: 日病会誌 28, 359 (昭 13).

化してゆくものか、そしてまた肝内における Virus の増殖がその病変に如何に影響を興えるものかについて肝細胞の組織化学的所見並びに微細構造特にミトコンドリア、藤田嗜銀顆粒について考察を加えてみたい。

先ず肝内の Virus の増殖は Virus 接種後 6 時間目から等比級数的に上昇してゆくのがみられ、流血中 Virus の増殖がこれとほぼ平行してみられる。しかしながらこれを組織学的にみると潜伏期間中においては病変は全く軽度である。

潜伏期における基本的変化は H-E 所見によってその骨子を知ることができる。

先ず核酸染色所見を吟味してみよう。

この核酸の研究は Casperson の研究に端を発し Brachet, Stefans, Pollister, わが國では柴谷、市川等の文献に詳しく紹介されている。

多くの動物性 Virus は核酸、蛋白質の外にリビド及び炭水化合物を含む複雑な複合体であることがわかった。従って細胞の核酸代謝は Virus 研究にも重要な問題の一つである。

証明法として紫外線顕微鏡による理学的証明法と染色法があるが著者は専ら染色法を利用した。U-P 法では RNA は原形質内に微細顆粒として証明される外に核仁にも存在する。

さて Virus 感染をうけると細胞は初期に軽度に腫大し原形質の Pyronin 顆粒 (RNA) の配列は鬆粗となるが目立つほどではない。12 時間後には互いに融合の傾向が現われこの状態が発症まで繼續する。発症すると桿状、連珠状、扇状、T 字状ないし小塊状等種々の変化を起すが、これは一種の異常なる融合状態と解することが出来る。また一部では原形質が瀰蔓性に染まることもあるが、これは H-E では硝子様物質として見えるものである。

細胞の破裂によつてこれ等のものは細胞外に放出せられ、血管腔内にも微細ないし粗大球状顆粒として認めることが出来る。

核仁は数が増加すると共に大きさを増し Pyronin に好染する。Thionin 染色による所見は Pyronin と殆ど同様であるが細胞崩壊後の染色状態は鮮明を欠いている。Methyl-grün 染色及び Feulgen 反応による DNA は核のクロマチンに一致して証明せられ原形質内では認められない。その変化もクロマチンの変化に準ずるもので初期の核が腫

大する時期では鬆粗となり、肥大した核仁の周囲に増加する。

中期には多少融合の傾向が起り、発症と共に粗大顆粒状ないし塊状なつて核膜壁に附着し、核の破裂によつて分散する。またピクノーゼの所見を呈するものも混在する。

このような変化は各細胞に平等に起るものではなく、量的消長を定めることは生化学的定量法によらねばならない。これについては教室の小関が発表することになっている。

このような RNA, DNA の形態学的変化の意味づけは、かなりむずかしい問題である。

Casperson<sup>11)</sup> 及び Brachet<sup>12)</sup> の理論によると、細胞の蛋白合成時には細胞質に RNA が増加することから、RNA が蛋白合成に主役を演ずるといわれ、Malgren, Hedin<sup>13)</sup> は細菌について、政山<sup>14)</sup>、富永<sup>15)</sup> は腫瘍細胞において、その増殖に際して RNA の増加するといっている。しかし形態学的変化と如何に結びついているかということにはふれていない。

感染肝細胞の RNA, DNA は原形質の既存の好塩基性顆粒ないし核クロマチンに一致して証明せられるもので、その形態的变化はむしろ共通的でこれ等顆粒状物質の異常なる凝集融合にあるようである。恐らくは Virus の細胞内増殖による Medium の膠質化学的变化が主な原因ではあるまいか。

この RNA 及び DNA と関連するものはアルカリ性 Phosphatase である。この組織学的証明法の確立は高松、Gomori (1933) 両氏が殆ど同時に成功したもので、その基本原理は同じであるが、その所見に若干の差異がある。著者は一應 Gomori 法によつた。

正常マウス肝では Sinusoid に最も強くその他肝細胞の原形質、核 (核膜、仁) その他大小の血管内皮等に証明せられる。Virus 感染をうけた肝細胞では全体として増加する。

発症と共に起る細胞の壊死の起つた所では殆ど消失するが、Sinusoid には或る程度残存するようである。この Phosphatase の生物学的意義に関しては未だ一定の結論を得てないが、代謝機能と関係し、殊に最近では蛋白質合成に密接な関係があるといわれて來た。

Cleveland 等<sup>16)</sup> によると傳染性肝炎では病巣部の Sinu-

11) Casperson: Naturwiss. 29, 33 (1941).

12) Brachet, J.: Arch. Biol. 53, 207 (1942).

13) Malgren & Hedin: Nature 159, 577 (1947).

14) 政山: 癌 37, 288 (昭 18).

15) 富永: 大阪医誌 42, 767 (昭 18).

16) Cleveland: Arch. Path. 49, 333 (1950).

soid に増加するという。Virus 感染と Sinusoid の関連性を研究する上に興味ある所見であるがこの意味は明かでない。

その他糖原は病期の進行と共に減少し、発症後は全く消失する。脂肪は動搖が甚だしく一定の所見は得られないが、12~18 時間目より出現し、末期には一般に増加するようである。

次に Virus 感染をうけた肝細胞の微細構造は如何に変化するかを知るため、ミトコンドリアの検索を試みた。

正常マウス肝では小葉の邊緣部よりそれぞれ永久機能帯、中間帯、永久休止帯の3部に分けられ、形態学的変化は邊緣部に恒常的に最も著明であつて小葉中心に向うに従つて漸次その度を減じ、中心靜脈の周邊に到れば殆ど平靜で変化を示さないといわれる。

Virus 感染を起すとミトコンドリアの変化は周邊部に始まり 24 時間後全体に亘り、発症と共に崩壊して数の減少が起るが全く消失する事はない。このことは、Virus は小葉の周邊より侵入し全層に亘つて侵入することを示唆するものではあるまいか、そしてまたミトコンドリアは細胞崩壊後も全く消失することなく Virus 増殖の足場として好適ではあるまいか、殊にミトコンドリアは多数の酵素を有し細胞の酸化機能、物質代謝に結びついていることを思い合せるとますますこの感を深くするものである。

最近 Findlay<sup>17)</sup> は多くの Virus 例えば Rift Valley 熱 Virus の如きはミトコンドリアに吸着されると考えているのは興味がある。

藤田氏銀顆粒はミトコンドリアと同様な意味を有するものと解せられている。変化は 30 時間に起り 36 時間後中心帯に銀顆粒を多量有する細胞の出現を認めることは興味がある。発症すると細胞の崩壊と共に減少するが全く消失することではなく、これ等の関係はミトコンドリアと同様のようである。

以上 RNA, DNA, Alkaline-Phosphatase, ミトコンドリアの所見を総合してみると、潜伏期における変化は軽度で発症とともに細胞が急激に崩壊し、それとともにこれ等も著明な被害をうける。形態学的変化からみると潜伏期と発症後の病変の間に漸進的連続は不明瞭で突発的のように見える。このことは Rift Valley 熱 Virus 病変の一つの特

徴と看做さるべきであらう。

潜伏期においてすでに大量の Virus が証明されるにもかかわらず病変の弱いのは、Virus は細胞の代謝機構を利用してのみ増殖し得るということの一つの証拠であらう。

細胞破壊は Virus 増殖と細胞物質代謝系の失調によるが、その最後の段階の細胞破裂には Virus の増殖による膨脹的、機械的障害因子を連想せしめるものがある。

次に細網内皮系と病変の問題を検討してみたい。牛痘、牛痘、Ectromelia、馬の傳染性貧血では細網内皮系の反応が主要な所見となるものである。Rift Valley 熱 Virus 感染においては脾及びリンパ節などの細網内皮系の変化は変性が主で増殖性変化はほとんどみられない。またプラスマ細胞増殖もほとんど認め難い点は上記 Virus とかなり趣を異にするものである。このことは感染マウスが必らず死亡する事実から、Virus の増殖が急激で抗体産生が間に合わないためとする推定を裏書するものと考えられる。

著者は Virus 病変の発生と RES の関係を検討するために墨汁封鎖、またはカゼイン刺戟処置を施して Virus 接種を試みた。この結果処置群は何れも対照に比較して生存期間は延長し、且つ病変程度も著しく抑制されることを確めた。本田<sup>18)</sup>、田中<sup>19)</sup> は RES 封鎖家兎の牛痘 Virus による発症は減弱し、RES 臓器の Virus 含量は対照より少ないという成績を得ている。

最近著者も山崎等<sup>20)</sup> の共同研究により牛痘 Virus で封鎖により病変の軽減することを確認め、Ectromelia では墨汁注射回数が多いものは生存期間に变りないが病変は軽度になることを確めている。このような研究成績からみても、RES と Virus 感染の間には密接な関係があると思われる。血管内に注入された一般物質と同様、Virus も RES を経てそれから親和性細胞に移行すると考えて差支えないようである。

RES が墨汁で封鎖をうけたり、カゼインで刺戟作用をうけた場合殆ど同様に肝病変の軽減するのは、RES の変調により肝細胞への Virus の移行が抑制されると見るべきものであらう。この際 RES の Virus 攝取能力が減退したものか、殺滅的能力が亢進したものかはこの成績から判断し得ないと思われる。

17) Findlay, G. M.: Ber. Allg. Spez. Path. 13, 182 (1953).

18) 本田: 北海道医誌 11, 2535 (昭 8).

19) 田中: 北海道医誌 12, 235 (昭 9).

20) 山崎・角江・駒木・辻見: 日病会誌 41, 206 (昭 27).

次に、Virus 量と病変の関連性について論じたい。感染マウス心臓血を原液とみるならば、この原液感染による生存期間は 20~36 時間で  $10^{-10}$  では 45~72 時間となり稀釋度が高くなると死亡迄の時間は延長される。

しかし発症死亡したものは感染量、生存期間の長短にかかわらず全く同程度の肝病変を生ずるものである。しかし宮崎教授等は、著者と異なる所見をあげている。即ち大量 Virus 感染では肝細胞の変性壊死出血を主体とするが、少量感染では病変の進行は遷延し、腫瘍性増殖を思わせるような肥大増殖期があり、更にまた小葉内にチブス結節様病巣の發生を認めるという。しかも後者をアレルギー性変化と看做すべきであろうという。著者の例では変性像が支配的でそれほど強い肥大増殖像を認めることが出来なかつた。結節形成に関しては著者もしばしば認め得た。しかしこれは對照マウスにも認められること及びマウスの産地ないし時期によつて輕重があるもので自然的混合感染も否定出来ない。この結節の意味づけは慎重でなければならないと思われる。

次に免疫の問題に言及したい。著者の実験で刮目せられることは、発症死亡抑制効果が 24 時間後既に認められる点である。始めてマウスで免疫実験に成功した Mackenzie<sup>21)</sup> によるといわゆる免疫現象は不活 Virus 注射後 3 日目に成立したと述べている。著者の実験で発症死亡抑制効果がより早期に現われる如く見えるのは再感染に使用した Virus の稀釋度が高いためと思われる。更に長野<sup>22)</sup> の実験では、紫外線不活化 Rift Valley 熱 Virus を活性 Virus 注射の直前に靜脈内に注射すると、その影響は僅か 2 時間後に現われるという。このような短時間に起る発症抑制効果は抗体の作用によるものか、またはこれと無関係な因子によるものかの吟味がなされなければならない。ここで当然最近注目されてきた Virus の干渉現象が問題になる。

これは 2 種以上の Virus を同時にまたは相前後して感染させた場合に起る感染抑制現象で抗体は全く関係しないといわれている (長野)。

長野、野澤の研究に見られる如く、Virus による抗体形成はかなり早期に現われることが知られている。しかし 24 時間後に見られる発症死亡抑制に干渉現象がどの程度に関係するかは今後の研究命題であるが、この作用が時間の経過と共に増強し、15 日間も継続するということは矢張り抗体が重要な役割を演ずる事が思惟される。抗体の存在は当然アレルギー反應が予想されなければならない。

著者の実験ではこの期待に反してアレルギー反應と看做

すべき所見を確かめることは出来なかつた。この際抗原の量的関係が更に吟味されなければならないのは勿論である。

Rift Valley 熱 Virus によるマウス病変は肝細胞の退行性病変が主体で滲出性細胞反應の全く起らないことが特徴というべきである。

Rift Valley 熱 Virus によつて起る肝壊死はあらゆる動物において滲出性細胞反應を作らないわけではない。Rivers<sup>23)</sup> の記載によると小羊では多核白血球の浸潤を認めるということで、マウスでは発症後急速に死亡するもので細胞滲出によつて反應する暇がないのではなからうか。とも角も本 Virus の組織病変で滲出現象は本質的意味をもたないものであろう。

このように本 Virus による組織病変の成立機序は全く一般細菌と異なるのみならず、炎症反應として最も重要な白血球、單球及び組織球は関與しない。防衛機構は専ら抗体によつてなされるもので Virus 性炎の病理概念を細菌性炎から離して確立すべきであるという天野<sup>24)</sup> の見解に同意するものである。

このように Rift Valley 熱 Virus 感染によるマウス肝の変化は特有な変性壊死像を示すが、これと化學物質による肝の変性像とを比較してみたい。

著者は新保教授等<sup>25)</sup> の共同研究成績を比較検討の意味でその概略を引用する。

4 塩化炭素は 10% olive oil として、その 0.05 cc をマウス腹腔内に注射し経時的にその変化を追求した。HX-E では 24 時間頃より肝小葉の中心靜脈領域より始まる変化として把握されるが、これを組織化學的に見るとかなり初期、即ち 3 時間頃より中心靜脈領域における肝細胞の RNA 顆粒の肥大透明化、糖原顆粒の消失として始まり、これは時間と共に病巣拡大、RNA は中心領域より脱失し、48 時間頃では中心領域における RNA の完全なる脱失、中間領域にまで及ぶ規則正しい糖原顆粒の脱失が認められ、核も外形を保ちつつ Feulgen 反應陰性となる。

脂肪は 6~12 時間後より糖原顆粒の消失と相接して出現し始め、24~48 時間では糖原消失領域の肝細胞内にかなり粗大な脂肪滴として証明される。

Alkaline-Phosphatase は中心靜脈領域では変性の進展と一致して減少するが末梢部ではむしろ増量し、これは核

21) Mackenzie: J. Path. Bact. 40, 65 (1935).

22) 長野: 東京医新 67, 31 (1950).

23) Rivers: Viral & Rickettsial Infection of Man, 2nd

Ed. (1952).

24) 天野: 日病会誌 38, 15 (昭 24).

25) 新保外: 日病会誌 41, 207 (昭 27).



原形質及び洞壁において平行して消長する。

中心静脈領域に以上の如き変性が成立すると、間もなくその周辺より肝細胞の増加による修復が始まる。

肝細胞増殖部では RNA の増加、核の分裂、DNA 増加がみられ中心変性巣は次第に縮小する。Alkaline-Phosphatase も強く増強されるが、糖原顆粒の末梢部よりする蓄積はかなりおくれ、96 時間位で明瞭となる。脂肪顆粒は糖原顆粒の回復と共に次第に小滴性となり減少しつつ正常肝の状態に戻る。

以上の過程の中には炎症反応はほとんど参加することのないのは Rift Valley 熱 Virus に類似しているが、変性の発生過程は異なることがわかる。

このように 4 塩化炭素を例とする化学物質による肝細胞壊死の発生部位及び組織化学的所見は本 Virus によるそれとは明かに異なるもので、当然発生機序も同一には論ぜられない。

このように一般細菌及び化学物質による変性壊死とその発生機序を異にすることにより、Rift Valley 熱 Virus による壊死の特異的性格は益々明確となる。ただ病理学上滲出性細胞反応を伴わない実質変性は單純性変性として扱われる。

この関係は腎炎及びネフローゼでしばしば昔から議論せられたものに類似の関係がある。Aschoff が敢て後者を炎症と看做す所以のものは細尿管上皮に一應防禦作用を認めるからである。ネフローゼの細尿管上皮細胞は腫大、顆粒の増加腫大、細尿内コロイド滴及び液体空泡の出現などの分泌亢進像をあげている。そしてかかる病変を経過することにより障害因子に対する免疫性が発生するのであつて、上皮が防禦作用に関與することを確かめることができるという。

この概念を Rift Valley 熱に導入してみると、潜伏期中に起こる肝細胞変化及び発症に際してみられる細胞の変性壊死過程に、Virus に対する防禦機序が存在するや否やの決定は困難である。

## 結 論

1) マウスに接種された Rift Valley 熱 Virus は感染法により Virus 量を測定するときは、感染 6 時間後より証明せられ以降等比級數的急激な増殖を営み、階段的増殖の形式は確かめられなかつた。Virus 量と病変の関連性をみると、Virus 量

の多少によつて潜伏期間に多少の差異を生ずるが、しかし感染が起りさえすれば病変そのものの程度及び質的差異はみられない。

2) 病変は肝に最も強く、他臓器または組織に弱い。また肝病変は小葉内各部位に平等に起るものではなく、時期分類は困難である。

3) 本 Virus に特有な赤色肝、顆粒肝及び白色肝は、肝細胞の変性壊死と血管障害の 2 因子の相乗により規定されるが、前者が最も重要である。赤色肝は肝細胞の壊死脱落のための Sinusoid の二次的拡張及び出血によつて起る。白色肝は病勢がやや緩除で、肝細胞の脱落の起らない状態であるし、顆粒肝はこの中間にあるものと思われる。

4) 肝細胞壊死は本質的に凝固性壊死であるが、その強弱は病勢の進行に左右され、急激な時は弱く、これに反し緩除なる時は増強されるようである。前者は赤色肝に、後者は白色肝にみられる。

5) 肝細胞の RNA, DNA は原形質の好塩基性顆粒ないし核クロマチンに一致し、その形態学的変化の骨子をなすものはこれ等の分散よりも凝集融合にあるようである。

6) RNA, DNA, Alkaline-Phosphatase, ミトコンドリア、藤田嗜銀顆粒を総合的に観察すると肝病変は潜伏期に弱く、発症とともに急激に増悪し、両者間に漸進的移行像はみられず寧ろ断続的である。潜伏期は Virus が寄生細胞の物質代謝機構を利用して増殖し得る適應状態であり、発症は両者の均衡が破れこの代謝機構の攪乱、破壊された状態であると考えられる。

7) Virus 感染マウスの RES (細網内皮系) は変性が主で増殖機序をほとんどみとめることができない。また RES の封鎖ないし刺激処置を行うと生存期間は延長し肝病変も軽減せられる。このことは RES は Virus 感染の最初の侵襲点なることを意味するものであろう。

8) フォルモールワクチン免疫処置を行うと発症死亡抑制効果は 24 時間後より証明せられるが、この作用は抗体のみによるか、干渉現象も関與するか不明である。再感染においてはアレルギー性組織学的変化はほとんど証明せられない。

9) 本 Virus 感染マウスの病変は肝の変性壊死が主体で、滲出性細胞反應は全く証明せられない。このことは白血球、リンパ球、單球、組織球などの細胞反應を主体とする細菌性炎と性格を異

にし、また病變の性格よりみれば、化学物質（4 塩化炭素の如き）による單純性変性壊死とも區別せらるべきである。

(昭和 28. 10. 20 受付)

### Summary

The Rift Valley fever virus (RVFV), when inoculated intraperitoneally in the mice, reaches the liver through the portal vein and invades the liver cells through the sinusoidal endothelium, but no elective localization of the virus in the liver can be demonstrated.

The virus begins to be recovered from the liver tissue 6 hours after the inoculation. It seemed to multiply not in a stepwise increasing but in geometrical progression. There seems, however, to be no direct relation between the dose of the virus and the intensity of the lesions. The lesions of the liver in the incubation period are slight and not peculiar, while on the clinical onset of the disease a characteristic necrosis occurs abruptly. It is difficult to find any transitional type of lesions. From these findings it is most probable that the incubation period is a state, where the virus multiplies by utilizing the metabolic mechanism of the host cells and that the clinical symptoms appear when the balance between the speed of the virus multiplication and the metabolism of the host cells is lost. The abrupt onset is also indicated by the histochemical findings on the amount of RNA and DNA and the activity of alkaline phosphatase, which suddenly begin to decrease with the onset of the disease.

The necrosis of the liver cells is of coagulation nature.

The gross appearance of the liver seems to depend on two factors; the degeneration and necrosis of the liver cells and the lesions of the capillary walls, though the former probably plays a chief role. In the "red liver" the liver cells are destroyed and the injured sinusoids are dilatated passively; in the "white liver" the necrotic liver cells still remain in their sites. The "granular liver" shows an intermediate type of changes.

The most severe lesions in the mice infected with RVFV are observed in the liver, and the lesions of the other organs are slight.

In the RES, there cannot be seen any productive reaction but slight degenerative changes. With the blockade or stimulation of RES, however, the surviving period of the infected mice is prolonged and the lesions of the livers decrease in extent and grade; it indicates that the RES plays a certain role in the infection.

When the mice are injected with a formalized vaccine, the checking effect on lethality begins to appear 24 hours after the vaccination, and it increases gradually in the course of 8 days. When the vaccinated mice are challenged with active virus, allergic reactions can hardly be confirmed histologically.

In short, it is noticeable that the changes of the liver of the mice infected with RVFV were chiefly of a necrotic character without exudative reactions. This is the characteristic feature of the disease, which differs from other infectious diseases in which the exudative or productive cellular reactions play an important role. Also, from the viewpoint of histogenesis, the lesions are distinguished from the simple degeneration caused with some chemicals, such as carbon tetrachloride.

(Received Oct. 20, 1953)